

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Dapagliflozin (Forxiga<sup>®</sup> 5 mg/10 mg Filmtabletten)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA und  
AstraZeneca GmbH

### **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene  
Anwendungsgebiete

Stand: 22.11.2012

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	12
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	14
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	14

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	12
Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international .....	12

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Rückresorption der Glukose durch SGLT in der Niere .....	7
Abbildung 2: Wirkmechanismus von Dapagliflozin: selektive SGLT-2 Hemmung .....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
GLP-1	Glucagon-Like-Peptide-1
GIP	Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
OAD	Orale Antidiabetika
PPAR-gamma	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma
PZN	Pharmazentralnummer
SGLT	Sodium Glucose Co-Transporter

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Dapagliflozin
<b>Markenname:</b>	Forxiga®
<b>ATC-Code:</b>	A10BX09

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
PZN 9521226	EU / 1 / 12 / 795 / 002	5 mg	28
PZN 9521255	EU / 1 / 12 / 795 / 002	5 mg	28 (Klinikpackung)
PZN 9521261	EU / 1 / 12 / 795 / 007	10 mg	28
PZN 9521278	EU / 1 / 12 / 795 / 008	10 mg	98
PZN 9521284	EU / 1 / 12 / 795 / 007	10 mg	28 (Klinikpackung)

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Diabetes mellitus Typ-2 ist eine chronisch progrediente Erkrankung, die durch Hyperglykämie und eine periphere Insulinresistenz in Verbindung mit einer gestörten Insulinsekretion der Inselzellen des Pankreas charakterisiert ist. Die Funktionsstörung der Alpha- und Betazellen des Pankreas, sowie die Reduktion der Inselzellmasse verursachen die verminderte Insulinsekretion und die damit assoziierten Hyperglykämien (Kellerer M, 2011).

In der Niere werden physiologischerweise täglich etwa 180 g Glukose glomerulär filtriert (Wright, 2001; Wright et al., 2007). Natrium-Glukose-Cotransporter (*Sodium Glucose Co-Transporter*, SGLT) bewirken die Rückresorption von Glukose in den proximalen Tubuluszellen und wirken somit der glomerulären Filtration entgegen. Erst bei sehr hohen Blutzuckerwerten – in der Regel ab ca. 180 mg/dL – wird die maximale Resorptionskapazität der Tubuli erreicht und Glukose mit dem Urin ausgeschieden.

Etwa 90% der filtrierten Glukose wird durch SGLT-2 aus dem Primärharn rückresorbiert (Wright, 2001). Der SGLT-2 wird überwiegend in der Bürstensaummembran des S1-Segments des proximalen Tubulus exprimiert (Kanai et al., 1994; Wright, 2001). Neben SGLT-2 existiert ein weiterer Transporter für Glukose und Natrium in den proximalen Tubuluszellen: SGLT-1. Dieses Carrierprotein ist im S3-Segment des proximalen Tubulus lokalisiert, kommt aber auch im Dünndarm vor und ist zu ca. 10% an der renalen Rückresorption von Glukose beteiligt (Wood und Trayhurn, 2003; Lee und Han, 2007) (Abbildung 1).

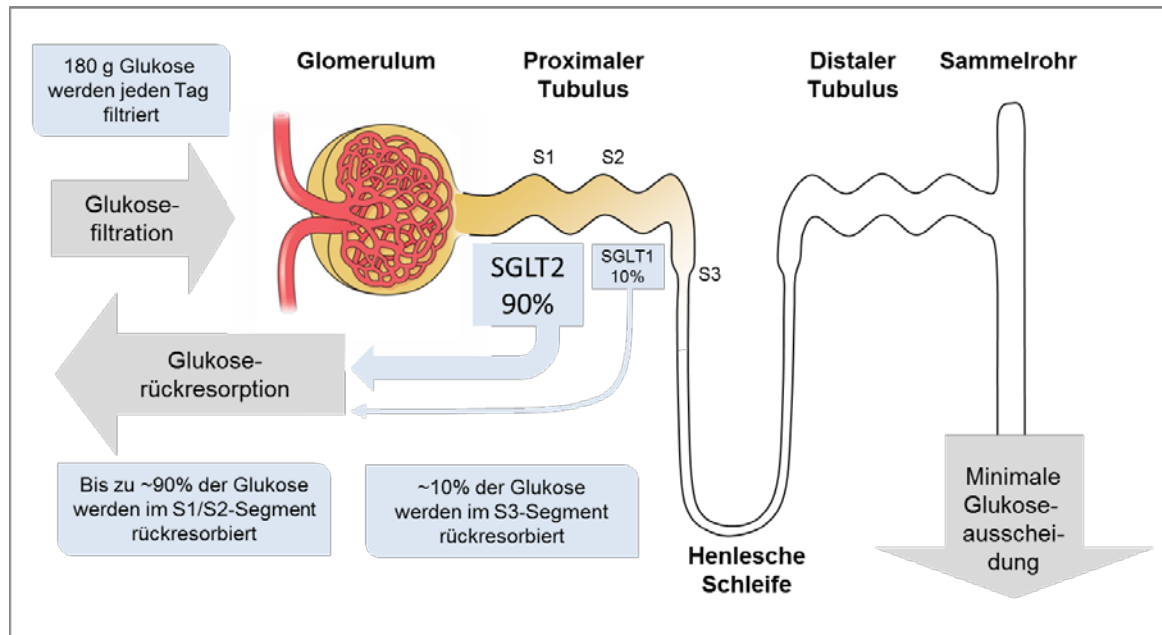


Abbildung 1: Rückresorption der Glukose durch SGLT in der Niere

Quelle: nach (Wright, 2001; Rahmoune et al., 2005; Gerich, 2010)

Dapagliflozin (Handelsname Forxiga<sup>®</sup>) ist der erste Vertreter der SGLT-2-Inhibitoren, einer neuen Klasse von oralen Antidiabetika (OAD) (Chao und Henry, 2010; Pfister et al., 2011).

Die antihyperglykämische Wirksamkeit von Dapagliflozin beruht auf der selektiven und reversiblen Inhibition des SGLT-2-Proteins. Trotz vorhandener Hypoglykämie bei Typ-2-Diabetes wird die filtrierte Glukose weiterhin resorbiert. Durch die Senkung der renalen Glukose-Rückresorption führt die Einnahme von Dapagliflozin zur Glukose-Ausscheidung über den Harn (Abbildung 2). Dapagliflozin ist >1400-mal selektiver für SGLT-2 als für SGLT-1. Durch die hohe Spezifität von Dapagliflozin für SGLT-2 werden andere Glukose-Transporter, die für den Glukose-Transport in periphere Gewebe wichtig sind, nicht gehemmt (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2012). Durch Dapagliflozin wird die Ausscheidung von Glukose erhöht (~70 g täglich) (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2012). Dadurch wird der Nüchtern-Blutzucker bei Typ-2-Diabetes Patienten bereits nach 1-wöchiger Behandlung erheblich gesenkt (List et al., 2009). Auch der HbA1c (glykiertes Hämoglobin) -Wert wird langfristig gesenkt (Nauck et al., 2011).

Neben dem blutzuckersenkenden Effekt hat Dapagliflozin günstige Eigenschaften auf das Körpergewicht (List et al., 2009; Bolinder et al., 2012). In den ersten Wochen nach Einnahme findet eine schnelle Gewichtsabnahme statt, die auf die vermehrte Ausscheidung von Wasser aufgrund der osmotischen Diurese zurückzuführen ist (Bolinder et al., 2012). Durch die Glucosurie von ~70 g/Tag findet zudem ein stetiger Kalorienverlust von ~280 kcal/Tag statt, was zu einer graduellen Gewichtsabnahme führt (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2012). Bei dem verlorenen Gewicht handelt es sich überwiegend um Körperfett. Auch eine Reduktion des Bauchumfangs wurde nach Einnahme von Dapagliflozin beobachtet



(Bolinder et al., 2012). Da Fettleibigkeit, besonders abdominale Adipositas, mit der Manifestation eines Typ-2-Diabetes in Verbindung gebracht wird (Freemantle et al., 2008), ist die Reduktion des Körperfetts für die Blutzuckerkontrolle von großer Bedeutung.

Unter der Einnahme von Dapagliflozin wurde zudem eine langfristige Senkung des Blutdrucks beobachtet (List et al., 2009; Wilding et al., 2009; Nauck et al., 2011). Die blutdrucksenkende Wirkung von Dapagliflozin beruht auf einer Glukose-induzierten osmotischen Diurese (Wilding et al., 2009).

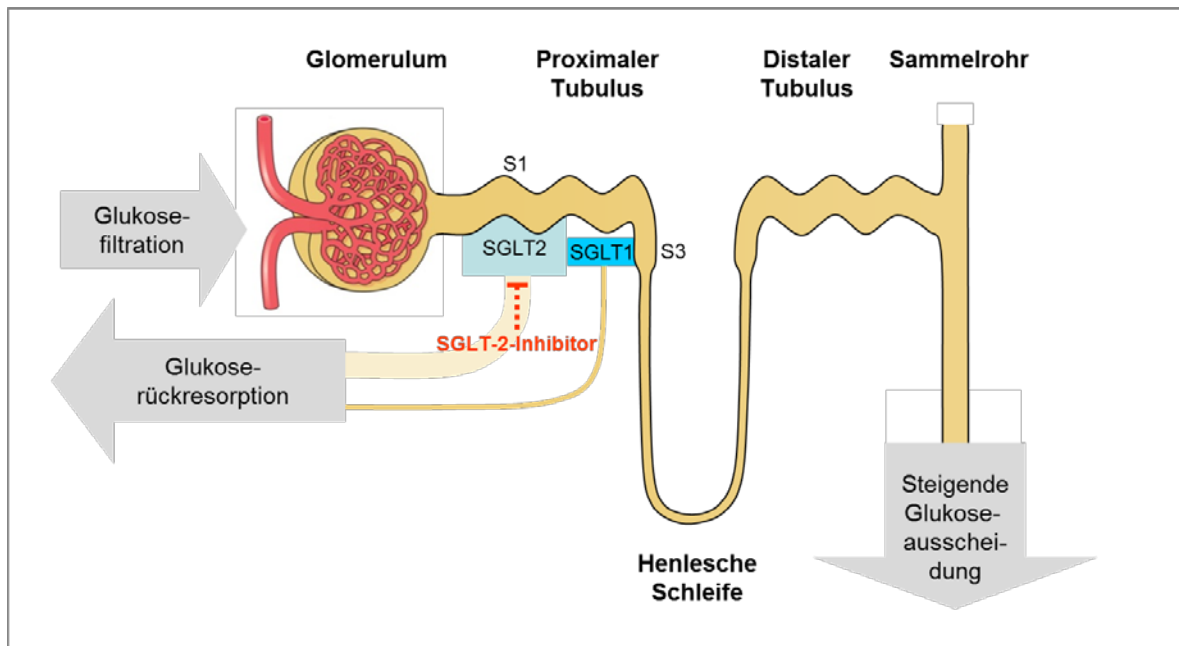


Abbildung 2: Wirkmechanismus von Dapagliflozin: selektive SGLT-2 Hemmung

Quelle: nach (Wright, 2001; Lee und Han, 2007; Han et al., 2008)

Die Blutzuckerkontrolle ist bei Typ-2-Diabetes Patienten mit fortschreitendem Krankheitsstadium erschwert, da die Wirksamkeit der medikamentösen Behandlung mit der Zeit aufgrund vermehrter Insulinresistenz sowie progressiven Versagens der Insulinsekretion abnimmt (Wilding et al., 2009). Bei Dapagliflozin ist der Mechanismus der Blutzuckersenkung unabhängig von der Insulinproduktion durch die Betazellen der Bauchspeicheldrüse. Auch die erhöhte Insulinresistenz von Typ-2-Diabetes Patienten spielt für den Wirkmechanismus keine Rolle. Somit kann Dapagliflozin auch bei Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium angewendet werden.

Der insulinunabhängige Wirkmechanismus des SGLT-2-Inhibitors Dapagliflozin bietet somit erstmals gleichzeitig mehrere Vorteile für den Patienten, die mit bisherigen Antidiabetika so nicht erreichbar waren:

- blutzuckersenkender Effekt, der nicht von Insulinresistenz und der Funktionsfähigkeit des Pankreas beeinträchtigt wird

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Vermeidung von Hypoglykämien durch konzentrationsabhängige Glukoseausscheidung
- Gewichtsabnahme
- Blutdrucksenkung

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Bei den OAD kann zwischen nicht-beta-zytotrop wirkenden OAD (Metformin, Alpha-Glukosidasehemmer, Glitazone), beta-zytotrop wirkenden Arzneistoffen (Sulfonylharnstoffe, Sulfonylharnstoff-Analoga) und den Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren unterschieden werden (Matthaei et al., 2009).

Beim Wirkstoff Metformin handelt es sich um ein Biguanid, dessen Wirkmechanismus auf der Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion, der Verminderung der intestinalen Glukoseresorption und der Verbesserung der Insulinsensitivität durch erhöhte periphere Glukoseaufnahme und -verwertung beruht. Durch die Einnahme von Metformin kommt es zu einer nachhaltigen Senkung des HbA1c-Wertes ohne Steigerung der Insulinsekretion, sodass es nicht zu Hypoglykämien und zur Gewichtszunahme kommt. Selten führt Metformin zu Laktatazidosen, welche jedoch zu einem hohen Prozentsatz letal verlaufen. Metformin besitzt zudem häufig reversible gastrointestinale Wirkungen und kann auch Schwindel, Müdigkeit und Kopfschmerzen verursachen. Kontraindikationen sind unter anderem Niereninsuffizienz und diabetische Ketoazidose (AkdÄ, 2009).

Alpha-Glukosidasehemmer (in Deutschland sind Acarbose und Miglitol erhältlich) sind Enzyminhibitoren, die die Aufspaltung von Di- und Oligosacchariden im Darm verhindern und somit die Glukoseaufnahme ins Blut reduzieren (Matthaei et al., 2009). Durch mehrere Untersuchungen wurde gezeigt, dass Acarbose neben der postprandialen Hyperglykämie auch Nüchtern-Blutzuckerwerte und den HbA1c-Wert reduziert. Diese antihyperglykämische Wirkung ist jedoch geringer als die der Sulfonylharnstoffe (Van de Laar FA, 2005). Ernsthaftige Nebenwirkungen bei der Therapie mit Alpha-Glukosidasehemmern werden selten beobachtet, jedoch treten gerade bei Therapiebeginn gastrointestinale Beschwerden in Form von Flatulenzen und Bauchkrämpfen auf, was zum Absetzen der Medikation durch den Patienten führen kann (AkdÄ, 2009). In Deutschland hat allerdings die Verordnung von Alpha-Glukosidasehemmern seit 1996 kontinuierlich abgenommen. Sie spielen hinsichtlich der verordneten Tagesdosen heute nur noch eine untergeordnete Rolle (Mengel K., 2011).

Glitazone (Rosiglitazon, Pioglitazon) sind selektive Agonisten des *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma* (PPAR-gamma) und aktivieren die Transkription von Genen, die am Glukose- und Lipidmetabolismus beteiligt sind. Sie erhöhen die Insulinempfindlichkeit in Muskel, Fettgewebe und Leber, reduzieren das intraabdominale Fett, steigern die

Glukoseaufnahme und Glykogensynthese bei gleichzeitiger Senkung des Insulinspiegels und der hepatischen Glukoseproduktion (AkdÄ, 2009). Da die möglichen Risiken in Form von Myokardinfarkten sowie Frakturen bei der Therapie mit dieser Wirkstoffklasse überwiegen, sind Glitazone in Deutschland seit 2011 nur noch in medizinisch begründeten Einzelfällen zu Lasten der GKV verordnungsfähig (G-BA, 2010). Zudem hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) am 23. September 2010 angeordnet, dass Arzneimittel mit dem Wirkstoff Rosiglitazon in Deutschland ab dem 01. November 2010 nicht mehr vertrieben werden dürfen (BfArM, 2010).

Beta-zytotrop wirkende OAD (Sulfonylharnstoffe und Sulfonylharnstoff-Analoga) stimulieren die Sekretion von Insulin durch Hemmung der Adenosintriphosphat (ATP)-regulierten Kaliumkanäle in der Plasmamembran der Betazellen des Pankreas (Zimmerman, 1997; Matthaai et al., 2009). Eine noch vorhandene Funktionsfähigkeit des Inselorgans ist daher Voraussetzung für die Anwendung. Der HbA1c-Wert wird durch die Einnahme gesenkt. Es besteht jedoch ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämie und Gewichtszunahme (AkdÄ, 2009; Gallwitz und Haring, 2010) im Vergleich zu anderen OAD.

Gliptine (Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin, Linagliptin) sind DPP-4-Inhibitoren, die den Abbau der Inkretinhormone *Glucagon-Like-Peptide-1* (GLP-1) und *Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide* (GIP) hemmen. Dadurch wird die Plasmakonzentration dieser Hormone erhöht, was zu einer glukoseabhängigen Stimulation der Insulinsekretion sowie einer Hemmung der Glukagonsekretion im Pankreas führt. Die antihyperglykämische Wirksamkeit von DPP-4-Inhibitoren beruht auf der Senkung des Nüchtern-Blutzuckers sowie der postprandialen Glukosekonzentration. Gliptine führen zudem zu einer nachhaltigen Senkung des HbA1c-Wertes bei einem geringen Hypoglykämierisiko und Gewichtsneutralität (AkdÄ, 2009).

## **2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**

### **2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].*

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
<p>Forxiga ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert als:</p> <p><u>Monotherapie</u></p> <p>Wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.</p> <p><u>Add-on-Kombinationstherapie</u></p> <p>In Kombination mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit einer Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich verfügbarer Daten zu verschiedenen Kombinationen).</p>	12.11.2012	A, B, C, D <sup>1</sup>
a:Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

<sup>1</sup> Kodierung A: Restriktive Monotherapie bei Metformin-Unverträglichkeit

Kodierung B: *Add-on*-Kombinationstherapie mit Metformin

Kodierung C: *Add-on*-Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff

Kodierung D: *Add-on*-Kombinationstherapie mit Insulin (allein oder mit bis zu zwei weiteren OAD)

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.*

Forxiga wurde im Rahmen eines zentralen Zulassungsverfahrens in Europa zugelassen. Am 12.11.2012 erteilte die Europäische Kommission dem Antragsteller Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca EEIG die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Forxiga in der Europäischen Union (European Medicines Agency, 2012).

Detaillierte Angaben zur Zulassung von Forxiga in Europa sind im *European Public Assessment Report* (EPAR) enthalten. Dieser sowie weitere zulassungsrelevante Informationen und Dokumente werden online auf der Internetseite der *European Medicines Agency* (EMA) veröffentlicht.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

**2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete**

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend

**2.2.3 Zulassungsstatus international**

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-3). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
Australien	<b>Monotherapie</b> Forxiga ist indiziert in Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, für die	05. Okt. 2012	A

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs- erteilung	Bezug zu Anwendungs- gebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
	<p>Metformin ansonsten angezeigt ist, aber nicht vertragen wurde.</p> <p><b>Initiale Kombination</b> Forxiga ist zur Anwendung als initiale Kombinationstherapie mit Metformin angezeigt in Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, wenn Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und bei denen geringe Aussicht auf das Ansprechen einer Metformin-Monotherapie besteht (zum Beispiel hohe initiale HbA1c-Werte).</p> <p><b>Add-on Kombination</b> Forxiga ist angezeigt bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In Kombination mit Metformin, wenn Metformin allein zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert;</li> <li>• In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (SU), wenn ein SU allein zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert;</li> <li>• In Kombination mit Insulin (allein oder mit entweder Metformin oder SU oder beiden) wenn die bestehende Therapie zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.</li> </ul>		<p>Kein Bezug.</p> <p>B, C, D</p>
<p>a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-4; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.</p>			

In Europa wurde die Zulassung im Rahmen eines zentralen Zulassungsverfahrens in allen europäischen Ländern einschließlich Norwegen, Island und Lichtenstein mit identischer Indikation erteilt (siehe Tabelle 2-3). Darüber hinaus liegt eine Zulassung in Australien vor.

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Die Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf internen AstraZeneca-Informationen mit dem Stand vom 07. November 2012.

### **2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2**

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Administrative Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel und dessen Zulassungsstatus können der EMA-Homepage entnommen werden (<http://www.ema.europa.eu/>). Informationen zu Dapagliflozin wurden hauptsächlich dem öffentlich einsehbaren EPAR und der CHMP *Summary of positive opinion*, ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002322/WC500125684.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002322/WC500125684.pdf)) sowie vorliegenden Reviews aus BMS/AZ Literaturbibliotheken entnommen.

Zur Beschreibung des Wirkungsmechanismus anderer Arzneimittel wurde hauptsächlich auf die deutschen Therapieleitlinien für Typ-2-Diabetes zurückgegriffen sowie auf medizinische Reviews und Übersichtsarbeiten aus Stichwortsuchen in medizinisch-wissenschaftlichen Datenbanken.

Zur Verordnungsfähigkeit von Glitazonen wurde auf der Homepage des G-BA recherchiert (<http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1141/>).

### **2.4 Referenzliste für Modul 2**

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

- [1] AkdÄ 2009. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen)*.
- [2] BfArM. 2010. Rosiglitazon: Das BfArM ordnet VertriebsEinstellung an. *BfArM Pressemitteilung* [Online]. Verfügbar: <http://www.bfarm.de/DE/BfArM/Presse/mitteil2010/pm11-2010.html>.
- [3] Bolinder, J., Ljunggren, O., Kullberg, J., et al. 2012. Effects of Dapagliflozin on Body Weight, Total Fat Mass, and Regional Adipose Tissue Distribution in Patients with

- Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Control on Metformin. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*.
- [4] Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH. 2012. Fachinformation Forxiga (Dapagliflozin).
- [5] Chao, E. C. & Henry, R. R. 2010. SGLT2 inhibition--a novel strategy for diabetes treatment. *Nature reviews. Drug discovery*, 9, 551-9.
- [6] European Medicines Agency. 2012. European Public Assessment Report (EPAR) Dapagliflozin.
- [7] Freemantle, N., Holmes, J., Hockey, A., et al. 2008. How strong is the association between abdominal obesity and the incidence of type 2 diabetes? *International journal of clinical practice*, 62, 1391-6.
- [8] G-BA. 2010. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.
- [9] Gallwitz, B. & Haring, H. U. 2010. Future perspectives for insulinotropic agents in the treatment of type 2 diabetes-DPP-4 inhibitors and sulphonylureas. *Diabetes, obesity & metabolism*, 12, 1-11.
- [10] Gerich, J. E. 2010. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 27, 136-42.
- [11] Han, S., Hagan, D. L., Taylor, J. R., et al. 2008. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, improves glucose homeostasis in normal and diabetic rats. *Diabetes*, 57, 1723-9.
- [12] Kanai, Y., Lee, W. S., You, G., et al. 1994. The human kidney low affinity Na<sup>+</sup>/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. *The Journal of clinical investigation*, 93, 397-404.
- [13] Kellerer M, H. H. 2011 Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes. In: HÄRING HU, G. B., MÜLLER-WIELAND D, USADEL KH, MEHNERT H (Hrsg.) *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 6. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- [14] Lee, Y. J. & Han, H. J. 2007. Regulatory mechanisms of Na<sup>(+)</sup>/glucose cotransporters in renal proximal tubule cells. *Kidney international. Supplement*, S27-35.
- [15] List, J. F., Woo, V., Morales, E., et al. 2009. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes care*, 32, 650-7.
- [16] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie 2009*, 4, 32-64.
- [17] Mengel K. 2011. Antidiabetika. In: SCHWABE U. & PFAFFRATH D. (Hrsg.) *Arzneiverordnungsreport 2011*. Springer.
- [18] Nauck, M. A., Del Prato, S., Meier, J. J., et al. 2011. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes care*, 34, 2015-22.
- [19] Pfister, M., Whaley, J. M., Zhang, L., et al. 2011. Inhibition of SGLT2: a novel strategy for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 89, 621-5.
- [20] Rahmoune, H., Thompson, P. W., Ward, J. M., et al. 2005. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes*, 54, 3427-34.



- [21] Van de Laar FA, L. P., Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GEHM, Van Weel C. CD003639.pub2. 2005. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* [Online]. Verfügbar: [http://igitur-archive.library.uu.nl/med/2006-0727-200621/Rutten\\_05\\_Van%20de%20Laar\\_Cochrane%20Syst%20Rev\\_2005\\_CD003639.pdf](http://igitur-archive.library.uu.nl/med/2006-0727-200621/Rutten_05_Van%20de%20Laar_Cochrane%20Syst%20Rev_2005_CD003639.pdf) [Aufgerufen am 24.10.2011].
- [22] Wilding, J. P., Norwood, P., T'Joen, C., et al. 2009. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes care*, 32, 1656-62.
- [23] Wood, I. S. & Trayhurn, P. 2003. Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *The British journal of nutrition*, 89, 3-9.
- [24] Wright, E. M. 2001. Renal Na(+)-glucose cotransporters. *American journal of physiology. Renal physiology*, 280, F10-8.
- [25] Wright, E. M., Hirayama, B. A. & Loo, D. F. 2007. Active sugar transport in health and disease. *Journal of internal medicine*, 261, 32-43.
- [26] Zimmerman, B. R. 1997. Sulfonylureas. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 26, 511-22.